Über antiseptische Beeinflussung des Harns durch innerlich dargereichte Antiseptika.

Inaugural-Dissertation

welche

nebst den beigefügten Thesen

mit Genehmigung der

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

am

Montag, den 17. März 1902, mittags 12¾ Uhr

in der Aula Leopoldina der Universität

öffentlich verteidigen wird

Fritz Reche,

Assistenz-Arzt a. d. med. Abteilung des Allerheiligen-Hospitals.

ACAD. LIBR. BVL.

Opponenten:

Drd. C. Ossig, Assistenz-Arzt an der chirurg. Abteilung des Allerheiligen-Hospitals.

Dr. F. Gehrmann, Assistenz-Arzt an der mediz. Abteilung des Allerheiligen-Hospitals.

Breslau, 1902.

Druck von Graß, Barth u. Comp. (W. Friedrich).

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Kast.

Hürthle,
Dekan.

Die Frage, ob es möglich ist, dem Harn durch innerlich dargereichte Arzneimittel desinfizierende Wirkung zu verleihen, besitzt für die praktische Medizin aus verschiedenen Gründen erhebliche Bedeutung:

1. Eine Beeinflussung infektiöser Prozesse im Nierenbecken und Ureter war bis vor Kurzem auf anderem Wege als durch innerlich gereichte „Harn-Antiseptika" überhaupt nicht möglich. Auch der in letzter Zeit empfohlene Ureteren-Katheterismus mit nachfolgender Ausspülung des Ureters bew. des Nierenbeckens mit antiseptischen Lösungen dürfte wohl kaum allgemeinere Verbreitung finden, besonders nicht bei leichteren Fällen von Pyelitis.
2. Bei infektiösen Prozessen der Blase und der Urethra findet die Lokalbehandlung (durch Spülungen der Blase mit indifferenten oder antiseptischen Lösungen) durch die innere Medikation eine wirksame Unterstützung (Cystitis und Urethritis).
3. Prophylaktisch kommt die antiseptische Beeinflussung des Harns vor und nach chirurgischen und gynaekologischen Eingriffen (Katheterismus, Cystoskopie, Operationen an und in der Blase) in Betracht.

Die im folgenden beschriebenen, im dermatologischen Laboratorium des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau vom Juli 1899 bis März 1901 ausgeführten Untersuchungen sollen nun einen Beitrag zu der Frage liefern, inwieweit wir im stande sind, durch verschiedene innerlich dargereichte Mittel den Harn antiseptisch zu beeinflussen. Nun ist ja allerdings, wenn wir uns ein Urteil über den Wert einer therapeutischen Methode bilden wollen, der klinische Erfolg dieser Methode das ausschlaggebende. Doch ist der klinische Erfolg einer Behandlungsmethode bei den hier in Betracht kommenden Krankheitsprozessen oft schwer zu beurteilen, da sie einen atypischen, wechselvollen Verlauf mit häufigen spontanen Remissionen zeigen. Aus demselben Grunde ist auch eine direkte bakteriologische Untersuchung des Harns

(quantitative Bestimmung des Keimgehalts) während des Gebrauchs der in Betracht kommenden Mittel nicht geeignet, völlig sichere Aufschlüsse über ihre Wirkung zu geben. Denn es kommen hier sehr erhebliche spontane Schwankungen vor; es braucht nur daran erinnert zu werden, daß eine zeitweilige Verlegung des Ureters der erkrankten, bezw. der vorwiegend erkrankten Seite zu einer Abnahme des Eiters und Bakteriengehalts führen kann.

Unter diesen Umständen erscheint es am richtigsten, zu untersuchen, ob der Harn nach dem Gebrauch der verschiedenen „Harn-Antiseptika" diese so konzentriert und in einer solchen Form enthält, daß er dadurch eine baktericide oder wenigstens entwicklungshemmende Wirkung entfaltet?

Dieser Frage sind mehrere Autoren näher getreten und haben dabei verschiedene Versuchs-Anordnungen getroffen. Fritz Krause[1]) stellte mit

Kal. chloric.,
Decoct. fol. uv. urs.
Balsam. Copaiv.
Pulv. Cubeb.,
Acid. boric.,
Resorcin

Versuche in der Weise an, daß er diese Medikamente gesunden Personen gab, ihren Urin durch Kochen sterilisierte und dann mit den Reinkulturen verschiedener Bakterien impfte. Die so geimpften Urine wurden nun 24 Stunden in den Brutschrank gestellt und dann Agarplatten von ihnen angelegt. Krause konnte nach seinen Versuchsresultaten „eine das Leben beeinträchtigende Wirkung der üblichen Cystitismittel nicht feststellen; doch bleibt es eine offene Frage, ob nicht die Stoffwechselprodukte der Mikroorganismen, die ja das eigentlich krank machende Agens darstellen, in einer günstigen, allerdings nur in symptomatischer Weise beeinflußt werden."

Weiter hat Barlow[2]) vergleichende Versuche mit verschiedenen Harn-Antisepticis angestellt. Er gab je drei gesunden Leuten an drei Tagen

---

[1]) Fritz Krause: „Über die antibakterielle Wirkung einiger bei der Cystitis innerlich angewandter Mittel." Inaug.-Dissertation, Würzburg 1892.

[2]) Barlow: „Beiträge zur Aetiologie Prophylaxe und Therapie der Cystitis." Archiv für Dermatologie u. Syphilis 1893.

3 u. 8 g Salol,
10 g Natr. benzoic.,
8 × 0,6 g Balsam. Copaiv.,
Acid. hydrochlor. in größeren Mengen,
6 g Natr. salicyl.,
0,4 Methylenblau.

Der Nachturin der gleich behandelten Leute wurde dann gemischt und nach Filtration durch ein Bakterienfilter in sterile Reagensgläser gefüllt und mit

Staphyloc. pyogen. aur.,
Staphylococc. ureae non pyog.,
Bact. coli commune

geimpft. Diese Röhrchen — sowie Kontrollröhrchen mit nicht infiziertem Urin — wurden nun in den Brutschrank gestellt und regelmäßig nachgesehen, ob — und eventuell wann — eine Trübung der Urine eintrat. Eine Verzögerung der Entwickelung der Bakterien war bei keinem der angewandten Mittel zu konstatieren. Auf Grund seiner Versuche empfiehlt Barlow die interne Therapie bei Cystitis nur im Falle des Bestehens ammoniakalischer Harngährung zwecks Änderung der Urin-Reaktion. Eine antiseptische Wirkung spricht Barlow der internen Therapie ab.

Steinschneider und Schäffer[1]) haben die Widerstandsfähigkeit der Gonococcen gegen

Balsam. Copaiv.,
Natr. salicyl.,
Kal. jodat.

experimentell geprüft. In den Urinen der mit den beiden erstgenannten Mitteln behandelten Leute fanden sich reichlich Keime; sie wurden daher durch das Berkefeldsche Kieselguhr-Filter filtriert. Mit je 1 ccm dieser drei nun sterilen Urine wurden nun durch Hinzufügung des Rasens einer 2 Tage alten Gonococcen-Kultur neue Aufschwemmungen hergestellt; die Gonococcen wurden durch kräftiges Schütteln möglichst fein verteilt. Diese Aufschwemmungen wurden bei 37° C. aufbewahrt und aus ihnen nach verschiedenen Zeitabschnitten je drei Platinösen entnommen und auf Serum-Agar ausgesät. Es ergab sich folgendes:

[1]) Steinschneider und Schäffer: „Über die Widerstandsfähigkeit der Gonococcen gegen Desinficientien und andere schädigende Einflüsse." Verhandlungen des IV. dermatologischen Kongresses.

1. Copaivabalsam (3 × 0,6 pro die) beeinflußt die Entwickelungsfähigkeit der Gonococcen gar nicht.
2. Natr. salicyl. (3 × 1,0 pro die) wirkt schon eher auf die Gonococcen schädigend ein: Nach 10 Minuten reichliches Wachstum, nach 4 Stunden weniger Kolonieen, nach $7^1/_2$ Stunden keine Kolonieen.
3. Jodkalium (3 × 3,0 täglich) übt auf die Gonococcen einen deutlich desinfizierenden Einfluß aus: Gonococcen, die auch nur 5 Minuten in der Jodkali-Urinaufschwemmung gewesen waren, hatten ihre Entwickelungsfähigkeit anscheinend vollständig eingebüßt. Bei keiner Aussaat war auch nur das geringste Wachstum zu sehen.

Rostoski[1]) stellte bakteriologische Versuche über den Einfluß der Harn-Acidität auf die Cystitiserreger an, wobei er von Medikamenten

Acid. camphor. (bis 7 g pro die),
Acid. boric. (bis 3 g pro die) und
Kal. chlor. (in Lösung, bis ca. 1 g pro die),

benutzte. Die Morgenurine von Leuten, die diese Mittel eingenommen hatten, wurden steril aufgefangen und mit den Bouillonkulturen verschiedener Mikroorganismen geimpft; von diesen infizierten Urinen wurden dann alsbald und nach verschiedenen Zeitabschnitten (12, 24 Stunden etc.) Agarplatten geimpft und nun verglichen, ob die Zahl der bei den einzelnen Abimpfungen gewachsenen Kolonieen sich vermehrt oder vermindert habe. Bei einer Reihe von Versuchen suchte Rostoski eine Steigerung der Harnacidität durch Darreichung von viel Fleisch und wenig Vegetabilien sowie durch eine möglichst geringe Wasserzufuhr herbeizuführen. Indessen war die durch diese diätetischen Maßnahmen herbeigeführte Aciditätssteigerung nur gering und ein Einfluß auf das Wachstum der Cystitiserreger nicht zu bemerken: Die Cystitiserreger vermehrten sich bei diesen Versuchen sogar, während Bac. anthracis und Vibrio cholerae in ihrer Entwickelung gehemmt wurden. Erst infolge weiterer Steigerung der Harnacidität durch Acid. camph. (3 × 1,0) resp. Acid. boric. (6 × 0,5) fand eine Entwickelungshemmung der Cystitiserreger, bei größeren Dosen Acid. camph. (6 × 1,0) nach drei Tagen fast völlige

[1]) Rostoski: „Über den baktericiden Einfluß der Acidität des Harns auf die Cystitis-Erreger.“ Deutsche med. Wochenschrift 1898, No. 15 u. 16.

Abtötung derselben statt. Rostoski bewies, daß die Acidität den baktericiden Einfluß des Urins bedingt, indem er einen „Kamphersäure-Urin“ in zwei Portionen teilte; von einer derselben wurden nach erfolgter Impfung mit Mikroben sofort nach 12 Stunden etc. Agarplatten wie gewöhnlich angelegt, während die zweite Portion erst nach erfolgter Neutralisation durch Natronlauge ebenso behandelt wurde: Es ergab sich, daß nur bei dem sauer reagierenden Harn eine antibakterielle Wirkung stattfand.

Nach diesen Resultaten hält Rostoski die Steigerung der Harnacidität zwecks Einschränkung der Lebensfähigkeit bezw. Vernichtung der Cystitiserreger für einen wesentlichen therapeutischen Faktor bei der Cystitis-Behandlung.

Nicolaier[1]) hat bei Versuchen über die antiseptische Wirkung des von ihm in die Therapie eingeführten Urotropin gefunden, daß der Harn eines Menschen, der Urotropin genommen hat, bei Zimmertemperatur rasch trübe und ammoniakalisch wird, bei Brutofen-Temperatur dagegen klar und sauer reagierend bleibt und auch nach Infektion mit den Mikroorganismen der ammoniakalischen Harngährung sowie mit B. coli steril und gährungsfrei bleibt. Ich komme auf die Versuche Nicolaiers später ausführlicher zurück.

Die neuesten vergleichenden Versuche bezüglich der antiseptischen Wirkung verschiedener Harn-Desinficientien haben Suter[2]) und später Wannier in im Wesentlichen gleicher Weise angestellt. Beide Autoren gaben die in Betracht kommenden Mittel gegen Abend gesunden Leuten, impften den in sterile Reagensgläser gefüllten Nachturin mit den Reinkulturen verschiedener Bakterien und prüften täglich zweimal, ob in den im Brutschrank aufbewahrten Gläsern eine Trübung oder Aufhellung eingetreten war. Suter benutzte zu seinen Versuchen von Medikamenten:

Acid. benzoic. 0,6,
Acid. boric. 1,0,
Urotropin 1,0,
Salol 1,0 u. 3,0,

---

1) Nicolaier: „Experimentelles und Klinisches über Urotropin.“ Zeitschrift für klinische Medizin, 1899, Seite 350.

2) Suter: „Über Urotropin.“ Korresponpenzblatt für Schweizer Ärzte, No. 2, 1901.

und von Mikroorganismen: Streptococc. pyogen., Staphylococc. pyogen. alb. u. aur., B. typhi, B. coli, Proteus Hauser und B. aërogenes lactis.

Er fand, daß nur Salol in größerer Dosis und am besten Urotropin das Wachstum der Bakterien zu verhindern im stande seien. Die verschiedenen Mikroben verhielten sich hierbei in ihrer Entwickelung ziemlich gleich, am resistentesten war B. coli.

Wannier,[1]) der im wesentlichen die gleiche Versuchsanordnung traf, benutzte außer den von Suter angewandten Mitteln noch

Guajacol,
Kreosot,
Tannopin und
Tannoform.

Diese erkannte er ebenso wie Acid. boric. als gänzlich unwirksam auf die Entwickelung der Bakterien. Acid. benzoic. hob in größeren Dosen das Wachstum von Streptococcus pyogenes auf, übte aber auf die übrigen Bakterien keine Wirkung aus; kleine Dosen waren ganz unwirksam. Salol hinderte das Wachstum des Streptococc. pyogen. und in größerer Dosis das der Urethra-Bakterien, während Streptococc. pyogen., B. coli und B. typhi unbeeinflußt blieben. Am wirksamsten erwies sich auch bei Wanniers Versuchen das Urotropin, welches das Wachstum der Bakterien fast vollständig aufhob: so wurde ein Wachstum von Staphyl. alb., Streptococc., B. typhi, Proteus Hauser bei sieben Versuchen nie beobachtet, nur einmal wuchs Staphylococc. aureus; nur B. coli zeigte ein allerdings sehr verzögertes Wachstum, indem bei drei Versuchen nach 3—5 Tagen noch ein geringes Wachstum von B. coli auftrat, während bei vier Versuchen völlige Abtötung erfolgte, so daß der Urin noch nach 8 Tagen völlig klar war. Bei weiteren Versuchen wurden von dem mit Mikroorganismen geimpften „Urotropin-Harn“ 10 Minuten, $^1/_2$ und 1 Tag nach der Impfung auf Bouillon Abimpfungen vorgenommen, später auch auf sterilen, sauren Urin: Ein Tropfen des sich nicht trübenden „Urotropin-Harns“ genügte, um in gewöhnlichem Harn Trübung hervorzurufen. Später impfte Wannier mit dem sauren Urin eines drei mal 0,5 Urotropin einnehmenden

[1]) Wannier: „Experimentelle Untersuchungen über die baktericide Wirkung einiger Harn-Desinficientien.“ (Zentralblatt für die Erkrankungen der Harn- und Sexual-Organe. 9. November 1901.)

Cystitikers eine Bouillon sowie sterilen, sauren Urin: Schon am nächsten Tage hatten sich Urin und Bouillon getrübt, die Reaktion des Urins war alkalisch geworden, während der einen beträchtlichen Eitersatz aufweisende „Urotropin-Harn“ noch 6 Tage lang sauer reagierend blieb. Wannier fand, daß das B. coli sich — ebenso wie bei Suters Versuchen — von allen Mikroorganismen am resistentesten zeigte.

Die im folgenden beschriebenen Versuche habe ich bei Personen, die unter Einwirkung der betreffenden Medikamente, nämlich

Urotropin,
Salol,
Ol. Terebinth.,
Acid. boric.,
Ol. ligni Santali

standen, angestellt

1. mit den Urinen von Patienten, die an Cystitis verschiedener Ätiologie litten,
2. mit sterilen Urinen von Personen ohne Erkrankung der Harnorgane; diesen Urinen wurden Aufschwemmungen von Reinkulturen von

B. coli, bezw.
Staphylococcen, bezw.
B. typhi

zugesetzt.

Diese beiden Versuchsanordnungen weichen dadurch von einander ab, daß wir es bei der ersten Kategorie mit Mikroorganismen zu thun haben, die durch den Krankheitsprozeß in ihrer Widerstandsfähigkeit verändert worden sind; außerdem ist anzunehmen, daß diese Mikroben nicht nur durch den gerade zum Versuche benutzten, sondern auch durch vorher unter Einwirkung des Medikaments entleerten Harn in ihrer Entwickelungsfähigkeit herabgesetzt sein können.

Bei beiden Versuchsanordnungen war die Ausführung eine gleiche: Nach sorgfältiger Reinigung der äußeren Genitalien mit Sublimatwatte wurde der Urin in zwei Portionen entleert, und die zweite Urinportion in einem sterilisierten Glase, welches mit steriler Watte geschlossen wurde, aufgefangen.

Von diesem Urin wurden nun entweder, wenn es sich um infektiöse Prozesse der Harnwege handelte, sofort, oder, falls es

sich um normalen Urin handelte, nach Zusatz der betreffenden Mikroorganismen zur quantitativen Bestimmung des Keimgehalts eine — oder bei geringem Keimgehalte mehrere — Platinösen in verflüssigten Agar übertragen und dieser zu Platten ausgegossen. Der wohl verschlossene Urin wurde in den Brutschrank von 37° C. gesetzt. Nach verschieden langen Zeiträumen (6, 12, 24 Stunden etc.) wurden abermals Platten in gleicher Weise angelegt, indem bei jeder Versuchsreihe stets die gleiche Anzahl Platinösen des infizierten Urins auf den Agar übertragen wurden. Nach 24—48 Stunden wurde verglichen, ob Unterschiede in der Zahl der bei den einzelnen Abimpfungen auf den Agarplatten gewachsenen Kolonieen bestänen: Hierzu wurden, je nachdem auf den Platten sehr zahlreiche oder weniger Kolonieen gewachsen waren, entweder die in einigen mikroskopischen Gesichtsfeldern gewachsenen Kolonieen gezählt und die Durchschnittszahl der in einem Gesichtsfelde befindlichen Kolonieen berechnet oder die Zählplatte wurde in analoger Weise benutzt. Ein mikroskopisches Gesichtsfeld (Leitz, Ocular I, Objektiv III) beträgt 1,75 qmm, ein Quadrat der Zählplatte ist fast 1 qcm groß. Bei jeder Abimpfung wurden drei Agarplatten angelegt und die Durchschnittszahlen derselben als Resultate berechnet.

Bevor ich an diese Versuche heranging, habe ich durch Vorversuche festgestellt, daß sich im unbeeinflußten Urin mindestens während der ersten 24—48 Stunden, meist auch erheblich länger, die Mikroorganismen bei 37° C. vermehren; diese Beobachtung wurde sowohl beim Urin von Cystitikern als auch bei Zusatz von B. coli, Staphylococcen und B. typhi zu normalen Urinen, bei denen vor dem Zusatz der betreffenden Mikroben angelegte Kontrollplatten steril geblieben waren, regelmäßig in einer ganzen Anzahl von Versuchen, die ich nicht einzeln anführen will, gemacht.

Bei der Beurteilung der Versuche müssen gewisse Fehlerquellen, welche hier in Betracht kommen, beachtet werden.

1. Werden von einem unter Einwirkung eines Antiseptikums entleerten Harn kleine Mengen auf einen Nährboden abgeimpft, so werden auch kleine Mengen des mit dem Harn ausgeschiedenen Antiseptikums übertragen. Aus neueren Desinfektionsversuchen geht nun hervor, daß Bakterien, die durch den Aufenthalt in einer antiseptischen Lösung geschädigt sind, selbst durch minimale Mengen des mit ihnen auf einen Nährboden übertragenen Anti-

septikums in der Entwicklung gehemmt werden können. Gelingt es, wie dies zuerst Geppert in seinen Versuchen über die antiseptische Wirkung des Sublimats zeigte, die den Bakterien anhaftenden Spuren des Antiseptikums in eine unschädliche Verbindung überzuführen, so kann ein Auswachsen der Bakterien beobachtet werden, während ohne Beobachtung dieser Vorsichtsmaßregel eventuell Abtötung der Bakterien vorgetäuscht wird.

Nun läßt sich aber diese Fehlerquelle bei meinen Versuchen nicht beseitigen; denn für die hierbei in Betracht kommenden Antiseptika sind Fällungsmittel, welche an und für sich den Bakterien unschädlich sind, zum größten Teil überhaupt nicht bekannt. Ferner wird die Beseitigung dieser Fehlerquelle noch dadurch erschwert, daß wir bei einem großen Teil der dargereichten Mittel noch gar nicht wissen, in welchen Verbindungen sie im Urin ausgeschieden werden. Somit müssen wir uns klar sein, daß die hier erzielten Resultate stets vermutlich etwas günstiger sind, als der Wirklichkeit entspricht; doch dürfte ein sehr beträchtlicher Fehler hierin nicht zu erblicken sein.

2. Eine zweite Fehlerquelle liegt darin, daß sich, während der Harn im Brutofen längere Zeit aufbewahrt wird, antiseptische Verbindungen abspalten könnten, die sich bei der relativ kürzeren Einwirkungszeit des Harns innerhalb des Körpers nicht oder nur in geringerem Maße zu bilden brauchen. Wir können daher, wenn wir vom Versuchs-Resultat auf die Wirkung des Antiseptikums innerhalb des Körpers Schlußfolgerungen ziehen wollen, nur die in den ersten Stunden nach der Entleerung beobachtete Wirkung als Maßstab nehmen. Ein Beispiel für diese erst nach längerer Zeit auftretende antiseptische Wirkung des Harns ist

Versuch 79. Verfasser nahm zwei Tage lang täglich 3 × 1,0 Salol.

Der sterile, saure Urin wurde mit 3 Ösen einer Aufschwemmung von B. coli geimpft.

		Sofort:	4,3 Kolonieen mikr.[1])
Nach	14	Stunden:	70—75 " "
"	24	"	50—60 " "
"	48	"	9,5 " "
"	4	Tagen:	4—6 Kolonieen auf jeder Platte.
"	5	"	Steril.

[1]) Mikr. = ein mikroskopisches Gesichtsfeld (Leitz, Ocular I, Objectiv III) = 1,75 qmm.

Der Urin war hierbei nach und nach beträchtlich dunkler geworden.

3. Als dritte Fehlerquelle ist noch zu erwähnen, daß flüchtige Antiseptika bei längerem Stehen des Harns im Brutofen entweichen können, wodurch der antiseptische Effekt des Harns geschädigt oder ganz aufgehoben werden kann.

Hierfür bieten die folgenden Versuche No. 23 u. 35 mit Terpentinöl einen Beweis.

Versuch 22. Pat. H—g. Strictura urethrae, Gonorrhoe, Cystitis.

Pat. nahm 6 Tage lang 3 × 15 Tropfen Ol. Terebinth.
5 = = 4 × 15 = = =

Sofort: 10 Kolonieen Z.-Q. [1])
Nach 9 Stunden: 10,7 = =
= 24 = Steril.
48 = =

Versuch 23. Der steril gewordene Urin des Versuchs 22 wird nach viertägigem Stehen im Brutofen mit einer Platinöse Staphylococcen-Kultur geimpft.

Sofort: 50,13 Kolonieen Z.-Q.
Nach 12 Stunden: 44,3 = mikr.
= 24 = 56,8 = =
36 = 55,3 = =
48 = 57,5 = =

Versuch 34. Verfasser nahm 1 Tag 3 × 0,6 Ol. Terebinth. Impfung des Urins mit einer Öse einer Staphylococcen-Reinkultur.

Sofort: 24,2 Kolonieen mikr.
Nach 36 Stunden: } Steril.
= 60 = }

Versuch 35. Der steril gewordene Urin des Versuchs 34 hat 8 Tage lang im Brutofen gestanden, wird nun mit einer Öse Staphylococcen-Kultur geimpft.

Sofort: 3,8 Kolonieen mikr.
Nach 6 Stunden: 5 = =
12 = 3,3 = =
24 = 2,8 = =
= 48 3,1

[1]) Z.-Q. = ein Quadrat der Zählplatte = ca. 1 qcm.
Die Zahlen geben die in einem Gesichtsfeld bezw. Quadrat befindlichen Kolonieen an.

Diese Fehlerquelle, die namentlich für Terpentinöl in Betracht kommt, ist ohne Belang, wenn wir uns auf die innerhalb der ersten Stunde nach der Harnentleerung erhaltenen Resultate beschränken.

1. Versuche mit Urotropin.

Im Jahre 1894 hat Nicolaier zuerst das Urotropin zur Behandlung der harnsauren Diathese empfohlen und in die Praxis eingeführt.

Das Urotropin, Hexamethylentetramin, entsteht, wenn Formaldehyd mit einem Überschuß von Ammoniak eingedampft wird; es ist in Wasser sehr leicht löslich. Der Nachweis des Urotropins geschieht durch Zusatz einer 10 prozentigen Bromwasserlösung: Urotropindibromid und Urotropintetrabromid fallen als orangegelber Niederschlag aus.

Später, im Jahre 1895, empfahl Nicolaier[1]) die Anwendung des Urotropins bei Cystitis auf Grund seiner Beobachtung, daß „Urotropin-Harn" im Brutofen sauer bleibt und auch nach Impfung mit B. coli commune im Brutofen sich nicht trübt. Günstige klinische Resultate wurden gleichzeitig von ihm veröffentlicht. Seitdem ist das Medikament von einer großen Reihe von Autoren, z. B. Brewer, Blech, Casper, Citron, Cohn, Elliott, Ehrmann, Gee, Heubner, Holmes, Kelly, Loebisch, Schiller, Tanago, Wilcox und Zaudy praktisch erprobt worden: Alle äußern sich übereinstimmend sehr günstig über die Wirkung des Urotropins bei harnsaurer Diathese und bei infektiösen Prozessen der Harnorgane und empfehlen dessen Anwendung, zumal sie üble Nebenerscheinungen auch bei größeren Dosen und längerem Gebrauch des Mittels nicht beobachtet haben.

Nicolaier hat seine weiteren Versuche und Erfolge mit Urotropin in den Jahren 1897 und 1899 veröffentlicht.[2]) Er setzte zu einer 5 prozentigen sterilen, alkalischen Nährgelatine bei etwa 30° C. Urotropin (bis zu 1 Prozent) hinzu und impfte sie

---

[1]) Nicolaier: „Über die therapeutische Verwendung des Urotropins". Deutsche medizinische Wochenschrift. 1895, No. 35.

[2]) Nicolaier: „Über die Behandlung der Cystitis mit ammoniakalischer Harngährung durch Urotropin" (der ärztliche Praktiker, 1897, No. 12) und „Experimentelles und Klinisches über Urotropin" (Zeitschrift für klinische Medizin, 1899, S. 350).

mit verschiedenen Keimen, besonders mit den Mikroorganismen der ammoniakalischen Harngährung und mit B. coli: Bei Zimmertemperatur trat üppiges Wachstum ein, während bei 37° C. überhaupt keine Entwicklung der Mikroorganismen zu sehen war. In analoger Weise wurde der Urin eines Menschen, der 1—2 g Urotropin genommen hatte, bei Zimmertemperatur schnell trüb und ammoniakalisch, blieb dagegen bei 37° C. klar, sauer reagierend und auch nach Impfung mit B. coli und den Mikroorganismen der ammoniakalischen Harngährung steril und gährungsfrei. Sehr selten wuchsen im „Urotropin-Harn" bei 37° C. einige wenige Schimmelpilz-Kolonieen.

Nach diesen Versuchsergebnissen muß sich, so folgert Nicolaier, bei 37° C. ein das Wachstum der Mikroben hindernder Körper aus dem Urotropin bilden: Es ist dies entweder das Formaldehyd oder eine antiseptisch wirksame Formaldehyd-Verbindung. Der Nachweis des Formaldehyds im „Urotropin-Harn" gelang Nicolaier am besten mit der Jorissenschen Probe (bei Zusatz von 0,1 % wässriger Phloroglucinlösung und Kalilauge tritt Rotfärbung ein). In einer frisch bereiteten wässrigen Urotropinlösung war bei Zimmertemperatur nie Formaldehyd nachzuweisen. Im Gegensatz zu Citron[1]), der nur bei saurer Reaktion des Urins Formaldehyd nachweisen konnte, hat Nicolaier auch einige Male bei alkalischer Urin-Reaktion Formaldehyd nachgewiesen.

Von Autoren, die sich über Urotropin ungünstig äußern, ist Grosglik[2]) zu nennen; er hält, da ihm der Nachweis des Formaldehyds in 30 Fällen nicht gelang, die Spaltung des Urotropins im Körper für sehr zweifelhaft. Ferner beobachtete er die Trübung Urotropin-haltigen, normalen Harns bei Zimmertemperatur nach acht Tagen, wobei in zwei von sechs Fällen alkalische Reaktion eintrat. Dem ist entgegen zu halten, daß nach Nicolaier Urotropin nur bei 37° C. antiseptisch wirkt. Grosglik hat ferner bei zwei Fällen von Bacteriurie Versuche

---

[1]) Citron: „Über Formaldehyd im Harn nach Urotropin-Gebrauch." (Monatsbericht über die Gesamtleistungen auf dem Gebiet der Krankheiten des Harn- und Sexual-Apparats, 1898, S. 73).

[2]) Grosglik: „Über den Heilwert des Urotropins bei infektiösen Erkrankungen des Harn-Apparats." (Zentralblatt für Krankheiten der Harn- und Sexual-Organe 1900, S. 225.)

in der Weise angestellt, daß er den mit dem Katheter entnommenen Urin, der eine Reinkultur von B. coli enthielt, in sterile Gläser füllte und nun das Verhalten Urotropin-haltigen und Urotropin-freien Urins verglich: Der letztere war trüb, während der Urotropin-haltige Urin 3—4 Tage lang klar blieb. Von diesen beiden Urinen wurden nach sechs Tagen je ein Tropfen auf Agar gebracht; die Reagensgläser blieben bei Zimmertemperatur stehen: Im Urotropin-freien Urin zeigten sich nach vier, im Urotropin-haltigen nach fünf bis sechs Tagen deutliche Kolonieen. Der ursprüngliche Säuregrad beider Urinproben blieb 25 Tage lang unverändert. Endlich zeigte der Urin von chronischen Cystitikern ebenso nach wie vor dem Gebrauch von Urotropin lebende Bakterien. Die ammoniakalische Gährung des Urins trat bei Urotropingebrauch nach 27—48 Stunden auf, also nur wenig später als im Urotropin-freien Urin (12—36 Stunden). Auf Grund dieser Beobachtungen folgert Grosglik, daß „Urotropin keine baktericiden Eigenschaften besitzt, sondern nur für sehr kurze Zeit die Entwicklung der Bakterien hemmt.“ Endlich leugnet Grosglik auf Grund der klinischen Beobachtung von 128 Fällen, „daß Urotropin einen günstigen Einfluß bei infektiösen Prozessen in den Harnorganen hat und hält es gleich den übrigen sogenannten antiseptischen Mitteln bei chronischen Fällen für ganz nutzlos“.

Über unangenehme Nebenerscheinungen nach Gebrauch des Urotropins haben Milligan und Forbes[1]) berichtet, die Haematurie bei kleinen Dosen Urotropin (3 × 0,3 resp. 3 × 0,6 täglich) auftreten sahen. Nach dem Aussetzen des Medikaments schwanden diese Nebenerscheinungen alsbald.

Meine Versuche mit Urotropin, dessen Nachweis im Urin mit Bromwasser ich stets ausführte, hatten folgende Resultate:

(In allen Tabellen sind die durchschnittlich in einem Gesichtsfeld bezw. Quadrat befindlichen Kolonieen angegeben.
Mikr. = mikroskopisches Gesichtsfeld, Leitz,
Ocular I, Objektiv III = 1,75 qmm.
Z.-Q. = Quadrat der Zählplatte = 1 qcm).

Versuch 2. Pat. H—g (s. Versuch 22) 3 × 0,5 Urotropin. Urin-Reaktion schwach alkalisch. B. coli, Staphylococcen.

---

[1]) Milligan und Forbes: The British Med. Journal 29. VI. 1901, zitiert nach der Münchener medizinischen Wochenschrift, 1901.

Sofort: 20,2 Kolonieen Z.-Q.
Nach 2 Tagen: 16,2 " "
" $5\frac{1}{2}$ " 8,6 " "

Versuch 3. Derselbe. 4 × 0,5 Urotropin. Reaktion: Schwach alkalisch.

Sofort: 44,1 Kolonieen Z.-Q.
Nach 1 Tag: } Steril.
" $2\frac{1}{2}$ Tagen: }

Versuch 4. Derselbe. 4 × 0,5 Urotropin. Reaktion: Schwach sauer.

Sofort: 33,52 Kolonieen Z.-Q.
Nach 2 Tagen: 2—4 Kolonieen pro Platte.

Versuch 5. Derselbe. 4 × 0,5 Urotropin. Reaktion: Schwach sauer.

Sofort: 39 Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: Keine Verminderung.
" 18 " 15,6 Kolonieen Z.-Q.

Versuch 12. Derselbe. Schwach saure Urin-Reaktion. 3 × 0,5 Urotropin.

Sofort: Unzählige Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: Desgleichen.
" 18 " 58,8 Kolonieen Z.-Q.
" 36 " 8—10 Kolonieen pro Platte.

Versuch 36. Derselbe. 4 Tage lang täglich 3 g Urotropin (2 × 1,0. 2 × 0,5). Reaktion alkalisch.

Sofort: 25,3 Kolonieen mikr.
Nach 6 Stunden: 21,8 " "
" 24 " Ca. 20 Kolonieen pro Platte.
" 48 " Steril.

Versuch 44, 45, 46. Pat. B—b—. (Cystitis gonorrh., Epididymitis, Tubercul. pulmon.) nahm 2 Tage lang täglich um 9, 1, 5 und 7 Uhr je 1,0 Urotropin. Reaktion schwach sauer. B. coli, Strepto- und Staphylococcen. Entnahme des Urins bei

Versuch 44: 9 Uhr Vm.
Sofort: 19,8 Kol. Z.-Q.
Nach 6 Std.: 21,4 " "
" 24 " } Unzählige
" 48 " } Kolonieen.

Versuch 45: 1 Uhr Nm.
Sofort: 1—2 Kol. mikr.
Nach 6 Stdn.: } Unzählige
" 24 " } Kolonieen.
" 48 " }

Versuch 46: 7 Uhr Nm.

Sofort: 1—2 Kolonieen mikr.

Nach 18 Stunden: } Unzählige Kolonieen.
= 30 = }
= 48 = }

Versuch 47. Derselbe. 5 Tage lang täglich 4 × 1,0 Urotropin. Reaktion schwach sauer. Entnahme Vm. 9, vor Urotropin-Darreichung an diesem Tage.

Sofort: 4,4 Kolonieen mikr.

Nach 24 Stunden: 50 bis unzählige Kol. mikr.

= 48 = } Unzählige Kolonieen.
= 60 = }

Versuch 48. Derselbe. Entnahme am selben Tage (cfr. Versuch 47), mittags 1 Uhr, nachdem um 10 Uhr 1 g Urotropin gegeben.

Sofort: 1,94 Kolonieen mikr.

Nach 6 Stunden: 5,7 = =

= 24 } Unzählige Kolonieen mikr.
= 48 = }

Versuch 49. Derselbe (cfr. Versuche 47 u. 48). Entnahme des Urins 7 Uhr abends, nachdem um 10, 1 und 5 Uhr je 1 g Urotropin gegeben wurden.

Sofort: 3,4 Kolonieen mikr.

Nach 12 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
= 24 = }
= 48 = }

Versuche 55—59. Pat. T. Cystitis unbekannter Ätiologie, keine Gonorrhoe. Reaktion sauer. Pat. erhielt 6 Tage lang täglich 3 × 0,5 Urotropin.

Versuch 55. Urin-Entnahme Nm. 4 Uhr.

Sofort: Ca. 40 Kolonieen pro Platte.

Nach 24 Stunden: = 10—20 =
= 48 = Steril.

Versuch 56. Urin-Entnahme nm. 6 Uhr.

Sofort: Ca. 60 Kolonieen auf jeder Platte.

Nach 24 Stunden: = 60 = = = =
= 48 = = 10—20 = = = =

Versuch 57. Urin-Entnahme abends 8 Uhr.

Sofort: Ca. 30 Kolonieen auf jeder Platte.
Nach 24 Stunden: = 10 = = = =
= 48 = Steril.

Versuch 58. Urin-Entnahme 6 Uhr früh.

Sofort: Ca. 20 Kolonieen auf jeder Platte.
Nach 24 Stunden: } Steril.
= 48 = }

Versuch 59. Urin-Entnahme 8 Uhr vm.

Sofort: Ca. 30 Kolonieen auf jeder Platte.
Nach 24 Stunden: } Steril.
= 48 = }

Versuch 62. Pat. Sch. Gonorrhoe, keine Cystitis. Reaktion des Urins sauer. Täglich 3 × 1,0 Urotropin. Zusatz von 3 Ösen einer B. typhi-Aufschwemmung.

Sofort: Ca. 10 Kolonieen Z.-Q.
Nach 2 Stunden: = 4 = =
= 15 = 10—20 = auf jeder Platte.
= 24 = Ca. 10 = = = =

Versuch 64. Pat. M. Gonorrhoe, keine Cystitis. Urin-Reaktion sauer. Täglich 2 × 2,0 Urotropin. Zusatz von 3 Ösen B. typhi (Aufschwemmung).

Sofort: 2,9 Kolonieen Z.-Q.
Nach 2 Stunden: 1,9 = =
= 13 = 10—12 = pro Platte.
= 24 = Steril.

Versuch 65. Pat. G. Gonorrhoe, keine Cystitis. Reaktion des Urins sauer. Pat. nahm täglich 2 × 2,0 Urotropin. Zusatz von 3 Ösen B. typhi (Aufschwemmung).

Sofort: 5,25 Kolonieen Z.-Q.
Nach 2 Stunden: 3,7 = =
= 13 = 7—10 = auf jeder Platte.
= 24 = Fast steril.

Versuch 76. Verfasser nahm 2 Tage lang täglich 3 × 1,0 Urotropin. Der sterile Urin wird mit 6 Ösen B. coli (Aufschwemmung) geimpft.

Sofort: 5,4 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: 6—8 " pro Platte.
" 24 " 1—2 " " "
" 48 " Steril.

Versuch 77 u. 78. Der Urin des Versuchs 76 wird nach 3 Tagen in zwei sterile Gläser gefüllt; die eine Urin-Portion wird mit 3 Ösen B. coli-Aufschwemmung (Versuch 77), die andere Urin-Portion mit 3 Ösen Staphylococc.-Aufschwemmung (Versuch 78) geimpft.

Versuch 77: Sofort: 12,6 Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: 8,2 " "
" 18 " 15—20 " pro Platte.
" 24 " Ca. 10 " " "
" 48 " Steril.

Versuch 78: Sofort: 3,1 Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: 2 " "
" 18 "
24 " } Steril.
" 60 "

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass Urotropin einen mehr oder weniger stark entwicklungshemmenden (Versuche 4, 12, 65, 2, 5, 56, 62), nach einiger Zeit der Einwirkung sogar abtötenden Einfluß (Versuche 3, 36, 55, 57, 58, 59, 64, 76, 77, 78) auf die Mikroorganismen des Urins ausübte. Nur bei einem Patienten, der an Tubercul. pulmon., an schwerer gonorrhoischer Cystitis und Epididymitis litt, war kein antiseptischer Erfolg des Urotropins festzustellen (Versuche 44—49). Ich kann eine sichere Erklärung dieser negativen Resultate nicht geben.

Die Abspaltung des Formaldehyds resp. einer Formaldehyd-Verbindung, welche die antiseptische Wirkung des Urotropins ausmacht, hat nach Citron saure Reaktion des Urins zur Vorbedingung; derselben Ansicht ist auch Cammidge[1]) auf Grund seiner mit Urotropin angestellten Versuche. Zur Erzielung einer günstigen Urotropin-Wirkung bei bestehender Harngährung müsse daher der Urin durch diätetische Maßnahmen sauer reagierend gemacht werden. Ich habe hierüber keine speziellen Versuche angestellt, doch habe ich auch bei alkalischer Urin-Reaktion

[1]) Cammidge, Lancet, 19. Januar 1901.

eine entwicklungshemmende, ja sogar teilweise abtötende Wirkung des Urotropins beobachtet (Versuche 2, 3 u. 36). Ich kann daher die saure Reaktion des Urins als notwendige Vorbedingung einer wirksamen Urotropin-Behandlung nicht anerkennen.

2. Versuche mit Salol.

Die bisher angestellten Versuche bezüglich der unter Einwirkung dieses Mittels bestehenden antiseptischen Wirkung des Urins habe ich bereits im allgemeinen Teil erwähnt.

Meine Versuche mit Salol, dessen Nachweis im Urin ich stets mit der Eisenchlorid-Reaktion ausführte, hatten folgendes Ergebnis:

Versuch 8. Pat. H—g (cfr. Versuch 22). $6 \times 0{,}5$ Salol. Reaktion des Urins sauer.

Sofort: } Unzählige Kolonieen.
Nach 24 Stunden: }

Versuch 10. Derselbe Pat. hat jetzt 7 Tage lang je 3 g, 2 Tage lang je $8 \times 0{,}5$ Salol genommen. Reaktion des Urins schwach alkalisch.

Sofort: 80 bis unzählige Kolonieen Z.-Q.
Nach 24 Stunden: 65,6 Kolonieen Z.-Q.
„ 48 „ Ca. 60 „ „

Versuch 25. Pat. B—b— (cfr. Versuch 44). $3 \times 1{,}0$ Salol. Reaktion schwach sauer.

Sofort: }
Nach 18 Stunden: } Unzählige Kolonieen.
„ 48 „ }

Versuch 27. Derselbe. $3 \times 1{,}0$ Salol. Urin-Reaktion schwach sauer.

Sofort: 8,3 Kolonieen mikr.
Nach 36 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
„ 60 „ }

Versuch 50. Derselbe Pat. hat $2\frac{1}{2}$ Tage lang täglich $3 \times 1{,}0$ Salol genommen. Urin-Reaktion: neutral. Urin-Entnahme abends 7 Uhr, nach Darreichung von $2 \times 1{,}0$ Salol.

Sofort: 3,1 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: 20,5 „ „
„ 24 „ 14,5 „ „
„ 48 „ 12 „ „

Versuch 51. Derselbe. In Fortsetzung des Versuchs 50 wird 9 Uhr vorm., nachdem an diesem Tage noch kein Salol gegeben wurde, Urin entnommen, der neutral reagiert.

Sofort: 15,4 Kolonieen mikr.

Nach 6 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
" 24 " "
" 48 " "

Versuch 52. In Fortsetzung der Versuche 50 und 51 wird mittags 1 Uhr Urin entnommen, nachdem um 9 Uhr vorm. 1 g Salol gegeben wurde. Urin-Reaktion neutral.

Sofort: 14,8 Kolonieen mikr.

Nach 6 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
" 24 " "
" 48 " "

Versuch 60 u. 61. Verfasser nahm $2^1/_2$ Tage lang täglich $3 \times 1{,}0$ Salol.

Der sterile Urin wird geimpft zur Hälfte mit B. coli (Versuch 60), zur Hälfte mit Staphylococcen (Versuch 61).

Versuch 60. Sofort: 6,9 Kolonieen mikr.
Nach 18 Stunden: 24 " "
" 48 " Unzählige " "

Versuch 61. Sofort: 3,4 Kolonieen mikr.
Nach 18 Stunden: 15 " "
" 48 " Unzählige " "

Versuch 66. Pat. M. Cystitis unbekannter Ätiologie. Urin-Reaktion sauer. B. coli. $3 \times 1{,}0$ Salol.

Sofort: Ca. 20—30 Kolonieen pro Platte.
Nach 2 Stunden: Ca. 60 " " "
12 " 80 bis unzählige Kolonieen mikr.
24 " Unzählige " "

Versuch 67. Derselbe. $4 \times 1{,}0$ Salol.

Sofort: Ca. 20 Kolonieen pro Platte.
Nach 12 Stunden: Ca. 30—40 " "
" 24 " Unzählige

Versuch 68. Pat. G. (cfr. Versuch 65). Urin-Reaktion sauer, Zusatz von 3 Ösen B. typhi-Bouillon. $3 \times 1{,}0$ Salol.

Sofort: Vereinzelte Kolonieen pro Platte.
Nach 2 Stunden: Ca. 20—30 " " "
" 12 " " Unzählige " " "
" 24 " "

Versuch 70. Pat. Q. (Rheumat. musc., keine Erkrankung der Harnwege) nimmt täglich $4 \times 1{,}0$ Salol. Dem sterilen, sauren Urin werden 3 Ösen B. typhi-Bouillon zugesetzt.

Sofort: Ca. 20—30 Kolonieen auf jeder Platte.
Nach 12 Stunden: Ca. 60—70 " " " "
" 24 " Unzählige " mikr.

Versuche 72, 73, 74. Pat. K—e. Pyelitis und Cystitis. Urin-Reaktion schwach sauer. B. coli. Mehrere Tage täglich $3 \times 0{,}5$ Salol.

Versuch 72. Urin-Entnahme abends 7 Uhr, nachdem Pat. um 9, 1, 5 Uhr je $\frac{1}{2}$ g Salol genommen hat.

Sofort: 42,2 Kolonieen mikr.
Nach 2 Stunden: 71,1 " "
" 12 " 74,2 " "
" 24 " Unzählige " "
" 48 "

Versuch 73. In Fortsetzung des Versuchs 72 Urin-Entnahme vorm. 7 Uhr, nachdem Pat. an diesem Tage noch kein Salol genommen hat.

Sofort: 51,1 Kolonieen mikr.
Nach 2 Stunden: 64,3 " "
" 12 " Unzählige " "
" 36 "

Versuch 74. In Fortsetzung der Versuche 72 und 73 Urin-Entnahme 11 Uhr vorm., nachdem Pat. um 9 Uhr 0,5 Salol genommen hat.

Sofort: Ca. 30—40 Kolonieen mikr.
Nach 7 Stunden: Ca. 80 " "
" 30 " Unzählige " "

Versuch 75. Pat. C. Cystitis gonorrh. $2 \times 1{,}0$ Salol täglich. Urin-Reaktion sauer. B. coli und Staphylococcen.

Sofort: Ca. 15—20 Kolonieen pro Platte.
Nach 24 Stunden: Unzählige Kolonieen mikr.
" 48 "

Diese Versuche zeigen, daß eine baktericide Wirkung durch Salol mit den hier angewandten Dosen (bis 4 g täglich) fast nie zu erzielen ist. Auch eine entwicklungshemmende Wirkung ist nach den Resultaten meiner Versuche dem Salol nur bei längerer Einwirkung in geringem Grade zuzusprechen. (Versuche 10, 50, 79.)

Fast bei allen Versuchen trat eine erhebliche Vermehrung der im Urin enthaltenen Mikroorganismen ein. — Bei Versuchen, die Sachs unter Leitung von Stern mit gleicher Versuchsanordnung wie ich ausgeführt hat, ist bei Tagesdosen von 6 g Salol eine geringe entwicklungshemmende Wirkung beobachtet worden.

3. Versuche mit Terpentinöl.

Als drittes Medikament habe ich Terpentinöl zu meinen Versuchen benutzt. Bakteriologische Versuche bezüglich des Urins unter Einwirkung dieses Mittels habe ich in der mir zugänglichen Litteratur nicht finden können. Der Urin nimmt nach Einnahme dieses Mittels den bekannten veilchenähnlichen Geruch an.

Meine Versuche gestalteten sich folgendermaßen:

Versuch 16. Pat. H—g (cfr. Versuch 22) hat 2 Tage lang täglich 3×10 Tropfen Ol. Terebinth. in Schleimsuppen genommen. Urin-Reaktion schwach sauer.

Sofort: 31 Kolonieen Z.-Q.
Nach 24 Stunden: Unzählige Kolonieen mikr.

Versuch 17. Derselbe Pat. hat 5 Tage lang täglich 3×10 Tropfen Ol. Terebinth erhalten. Urin-Reaktion schwach alkalisch.

Sofort: Unzählige Kolonieen Z.-Q.
Nach 18 Stunden: 50,7 "
" 24 " 8,04

Versuch 18. Derselbe Pat. hat täglich 3×15 Tropfen Ol. Terebinth. genommen. Reaktion des Urins: neutral.

Sofort: 26,8 Kolonieen Z.-Q.
Nach 18 Stunden: 33,3 Kolonieen Z.-Q., auf einer Platte unzählige Kolonieen Z.-Q.
" 48 " Unzählige " "

Versuch 19. Derselbe Pat. hat 5 Tage lang täglich 3×15 Tropfen Ol. Terebinth. erhalten. Reaktion des Urins schwach sauer.

Sofort: 53,2 Kolonieen Z.-Q.
Nach 12 Stunden: } Unzählige " "
24 }

Versuch 21. Derselbe Pat. hat jetzt
6 Tage lang täglich 3×15 Tropfen,
2 " " " 4×15 Ol. Terebinth.
erhalten. Urin-Reaktion schwach sauer.

Sofort: 29,8 Kolonieen Z.-Q.
Nach 48 Stunden: 16,6 " "

Versuch 24. Derselbe Pat. H—g hat jetzt
6 Tage lang 3×15 Tropfen täglich,
12 " " 4×15 " " Ol. Terebinth.
genommen. Urin-Reaktion schwach sauer.

Sofort: 9 Kolonieen mikr.
Nach 18 Stunden: 62,7 " "
48 " Unzählige " "

Versuch 26. Derselbe Pat. hat 3 Tage lang täglich $3 \times 0{,}6$ Ol. Terebinth. in Kapseln genommen. Urin schwach alkalisch.

Sofort: 9,3 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: 2,37 " "
24 }
48 } Steril.

Versuch 28. Derselbe Patient hat 5 Tage lang täglich $3 \times 0{,}6$ Ol. Terebinth. in Kapseln genommen. Urin-Reaktion alkalisch.

Sofort: 9,7 Kolonieen mikr.
Nach 8 Stunden: 8,8 " "
36 " Steril.

Versuch 29, 30 und 31. Derselbe Patient hat 10 Tage lang täglich $3 \times 0{,}6$ Ol. Terebinth. in Kapseln genommen. Entnahme des schwach sauer reagierenden Urins bei

Versuch 29 vorm. 10 Uhr, vor der Darreichung von Terpentinöl an diesem Tage.

Sofort: 2,6 Kolonieen mikr.
Nach 8 Stunden: 15,15 " "
" 30 " 18,6 " "

Versuch 30. Urin-Entnahme 3 Uhr nachm., nachdem Pat. um 10 Uhr vorm. 0,6 Ol. Terebinth. genommen hat. Reaktion schwach sauer.

Sofort: 3,8 Kolonieen mikr.
Nach 18 Stunden: 1—2 Kolonieen auf jeder Platte.
" 30 " Steril.

Versuch 31. Urin-Entnahme 6½ Uhr abends, nachdem Pat. um 10 Uhr vorm. und 3 Uhr nachm. je 0,6 Ol. Terebinth. genommen hat. Reaktion schwach sauer.

Sofort: 1,63 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: 3,9 " "
" 24 " 5,3 " "
48 " 13,4 " "

Versuch 71. Pat. M—a. Pithyriasis. Gonorrhoe. Reaktion des Urins sauer. Gonococcen, Staphylo- und Streptococcen. Pat. hat 5 × 0,6 Ol. Terebinth. in Kapseln genommen.

Sofort: 30—40 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: 50—60 " "
24 " Unzählige " "

Die Resultate dieser Versuche mit Terpentinol zeigen eine auffallige Verschiedenheit. Während bei 5 Versuchen (Versuche 16, 18, 19, 24, 71) irgend welcher entwicklungshemmender Einfluß des Terpentins nicht zu erkennen war und bei 2 Versuchen (Versuche 29, 31) geringe Vermehrung der Mikroorganismen eintrat, wurde bei den Versuchen 17 und 21 eine, wenn auch teilweise schwache, entwicklungshemmende Wirkung und bei 5 Versuchen (Versuche 22, 26, 28, 30, 34) ein ausgesprochen bakterizider Effekt des Terpentinols beobachtet. Im allgemeinen Teil habe ich mit Anführung der betreffenden Versuche bereits berichtet, daß bei längerem Stehen des „Terpentin-Urins" ein Entweichen der antiseptisch wirksamen Substanz und damit ein Aufhören der anfangs deutlich erkennbaren desinfizierenden Wirkung des Urins eintreten kann.

Meine Versuche sind also etwa zur Hälfte positiv, zur Hälfte negativ ausgefallen. Vielleicht kommen Verschiedenheiten in der Resorption des Mittels zur Erklärung dieser inkonstanten Resultate in Betracht.

4. und 5. Versuche mit Ol. Santali und Acid. boric.

Schließlich habe ich noch einige Versuche mit Ol. ligni Santali und Acid. boric. angestellt. Die bakteriologischen Versuche, die Suter und Wannier bezüglich der baktericiden Wirkung des Urins nach Darreichung von Borsäure anstellten, habe ich oben bereits erwähnt. Versuche dieser Art mit Sandelöl habe ich in der mir zugänglichen Litteratur nicht gefunden. Die Resultate meiner Versuche sind:

Versuch 13. Pat. H—g (cfr. Versuch 22) erhielt 4 Tage lang Ol. ligni Santali, täglich 3 × 2,0. Reaktion des Urins schwach sauer.

Sofort: 46,5 Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: 53
24 „ 44,3

Versuch 14. Derselbe Patient erhielt 3 Tage lang täglich 3 × 3,0 Ol. ligni Santali. Urin-Reaktion sauer.

Sofort: 64,78 Kolonieen Z.-Q.
Nach 24 Stunden: 13,13
48 „ Steril.

Versuch 15. Derselbe Patient hat 5½ Tage lang täglich 3 × 3,0 Ol. ligni Santali erhalten. Reaktion des Urins sauer.

Sofort: 58,5 Kolonieen Z.-Q.
Nach 6 Stunden: 53,7
24 „ 46,71
48 „ 31,47

Versuche 53 u. 54. Pat. A—e, Cystitis gonorrh. Patient nahm täglich 3 × 0,5 Acid. boric. Urin-Reaktion sauer. Entnahme des Urins bei Vers. 53 10 Uhr Vm.

Sofort: 6,4 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
48 }

Vers. 54. Urin-Entnahme abends 6 Uhr.

Sofort: 9,3 Kolonieen mikr.
Nach 12 Stunden: } Unzählige Kolonieen mikr.
48 }

Nach den Resultaten dieser Versuche ist dem Sandelöl nur eine geringe entwicklungshemmende, selten nach längerer Zeit eintretende baktericide Wirkung (Versuch 14) zuzusprechen.

Borsäure zeigte keinerlei entwicklungshemmende Wirkung.

Wie die angestellten Versuche ergeben haben, sind wir im stande, die im Harn enthaltenen Bakterien durch gewisse innerlich dargereichte Antiseptika in ihrer Entwicklung zu hemmen, ja sogar zuweilen abzutöten. Von den hier angewandten Mitteln bewährt sich Urotropin am besten, welches fast stets entwicklungshemmend, sehr oft völlig abtötend auf die Bakterien einwirkte. Irgend welche üble Nebenerscheinungen sind selbst bei größeren Dosen (4,0 pro die, 2,0 pro dosi) nie aufgetreten. Demnach ist das Urotropin prophylaktisch bei Operationen am Urogenital-Apparat, sowie zu therapeutischen Zwecken bei den infektiösen Prozessen der Harnorgane empfehlenswert.

Auf Grund der günstigen Erfahrungen mit Urotropin haben Richardson,[1]) Horthon-Smith[2]) und Neufeld[3]) empfohlen, jedem Typhuskranken wochenlang Urotropin zwecks Abtötung der mit dem Urin ausgeschiedenen Typhusbazillen zu geben. Da nun aber eine in kurzer Zeit erfolgende, sichere Abtötung der Typhusbazillen nach den vorliegenden Versuchen zweifelhaft erscheint, wenn man — wie vorgeschlagen — täglich 2,0 Urotropin giebt, da ferner die mit dem Urin zur Ausscheidung kommenden Typhusbazillen in sehr vielen Fällen für die Kranken absolut unschädlich sind, und da endlich bereits Brown und Griffith[4]) das Auftreten von Haematurie nach Urotropinanwendung bei Typhus berichtet haben, so ist es viel rationeller, eine sorgfältige Desinfektion des Urins Typhöser außerhalb des Körpers vorzunehmen. Nur bei Cystitis oder länger dauernder Bacteriurie im Verlaufe oder in der Rekonvalescenz des Typhus dürfte die Anwendung von Urotropin zu empfehlen sein.

[1]) Richardson: The Journal of Experimental Med. New York, Jan. 1899.

[2]) Horthon-Smith: „Über Typhusbazillus und Typhus." (The British Medical Journal, 7. April 1900.)

[3]) Neufeld: „Über Bakterien bei Typhus und ihre praktische Bedeutung." (Deutsche medizinische Wochenschrift, 1900, No. 51.)

[4]) Brown und Griffith: „Haematurie nach Urotropin-Gebrauch." (The British Medical Journal, 15. und 29. Juni 1901.)

Das Ausbleiben der günstigen Wirkung des Urotropins bei schweren Fällen von Cystitis, Pyelitis, Tuberculose etc., dürfte wohl darin seine Erklärung finden, daß es sich hierbei um tief in die Gewebe eindringende Prozesse handelt. Nun wirkt aber Urotropin-Harn als schwach antiseptische Lösung auf die Schleimhautoberfläche ein. Da erfahrungsgemäß selbst stark antiseptische Lösungen bei tiefergreifenden infectiösen Prozessen häufig wirkungslos sind, so ist es erklärlich, daß die Berieselung der Schleimhaut mit Urotropin-Harn derartig schweren, tiefgreifenden Prozessen gegenüber keine erhebliche Wirkung entfalten kann.

Die Resultate meiner Versuche mit Salol waren meist negativ, nur selten trat eine geringe Entwicklungshemmung der Mikroorganismen ein.

Mit Terpentinöl habe ich wechselnde Resultate erzielt: jedenfalls steht dieses Mittel, weil es für längeren Gebrauch der Nebenwirkungen wegen ungeeignet erscheint, hinter dem Urotropin erheblich zurück.

Die Resultate bei Darreichung von Acid. boric. und Ol. ligni Santali, mit denen ich nur wenige Versuche anstellte, fielen für das erste Medikament völlig negativ aus: in einem Falle konnte ich mit Sandelöl Abtötung der Bakterien erzielen.

Die Versuche sind von Sachs unter Leitung von Stern fortgeführt worden und werden demnächst veröffentlicht werden.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Stern für seine vielfache Unterstützung bei dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Herrn Dr. Harttung, Primärarzt der dermatologischen Abteilung des Allerheiligen-Hospitals, bin ich für freundliche Überlassung des Materials gleichfalls zu bestem Danke verpflichtet.

Thesen.

1. Das Urotropin vermag in den meisten Fällen dem Urin desinfizierende Eigenschaften in weit höherem Grade zu verleihen als eine ganze Anzahl der bisher daraufhin untersuchten übrigen Harn-Desinfizientien.
2. Der Forderung des Staates, alle in Krankenhäusern untergebrachten Tuberkulösen von den übrigen Kranken zu isolieren, wird am besten durch Errichtung eigener zweckentsprechend ausgestatteter Phthisiker-Krankenhäuser Genüge geleistet.

Lebenslauf.

Verfasser der Arbeit, Fritz Reche, wurde am 2. Juli 1874 als Sohn des Kaufmanns Heinrich Reche und seiner Ehefrau Clara, geb. Kopisch, zu Breslau geboren. Er besuchte das Gymnasium zu St. Maria-Magdalena in Breslau und legte daselbst Ostern 1894 das Abiturienten-Examen ab. Dann widmete er sich dem Studium der Medizin und zwar im Sommersemester 1894 in Tübingen, von da ab in Breslau, wo er im Sommer 1896 das Tentamen physicum, im Winter 1898/99 das Staatsexamen bestand. Am 4. März 1902 bestand er das Colloquium. Vom Mai 1899 bis Neujahr 1900 war er in der Poliklinik für innere Krankheiten des Prof. Dr. Stern beschäftigt; seit dieser Zeit ist er als Volontär- bezw. Assistenzarzt an der medizinischen Abteilung des Allerheiligen-Hospitals (Prof. Dr. Buchwald) thätig.

Während seiner Studienzeit hörte Verfasser die Vorlesungen und praktischen Kurse folgender Professoren und Dozenten:

in Tübingen:

Braun, Eimer, Hegelmaier, v. Henke;

in Breslau:

Alexander, Axenfeld, Born, Chun, Czerny, Ferdinand Cohn, Endres, Filehne, Flügge, Fraenkel, Groenouw, Hasse, Heidenhain, Henke, Hürthle, Kast, Kaufmann, Kionka, Kümmel, Küstner, Ladenburg, Meyer, v. Mikulicz, Neisser, Pfannenstiel, Ponfick, Reichel, Röhmann, Tietze, Uhthoff, Weintraud, Wernicke.

Allen seinen Lehrern fühlt sich Verfasser zu aufrichtigem Danke verpflichtet.